



11237  
*Instituto de Seguridad y Servicios  
Sociales para los Trabajadores  
del Estado.*

41  
2ej

C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE  
MEDICINA INTERNA PEDIATRICA

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO SOBRE  
ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :  
DRA. GUILLERMA DUARTE CALZADIAS

Asesor: Dr. Eduardo Ordoñez Gutiérrez



**ISSSTE**

MEXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A mis padres,  
en su memoria**

**A mis hermanas,  
por su ayuda incondicional  
que siempre me brindaron**

**A mi esposo,  
por su amor, paciencia  
y comprensión**

**A mi hijo  
el gran amor de mi vida  
que despertó en mí  
los más hermosos sentimientos**

**A mi asesor de tesis,  
por sus enseñanzas,  
su sencillez y ternura**

**A mis maestros,  
que me acompañaron  
en mi formación**

**A mis compañeros residentes**

Profesor titular del curso en Pediatría Médica  
del C.M.N. " 20 de Noviembre "



Dr. Miguel Angel Pezzotti y Rentería

Asesor de Tesis y Jefe del Servicio de  
Medicina Interna del  
C.M.N. " 20 de Noviembre "



Dr. Eduardo Ordoñez Gutiérrez

Jefe de Enseñanza de la División de Pediatría  
del C.M.N. " 20 de Noviembre "



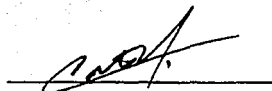
Dra. Alicia Robledo Galván

Jefe de Enseñanza e Investigación  
del C.M.N. " 20 de Noviembre "



Dr. Eduardo Llamas Gutiérrez

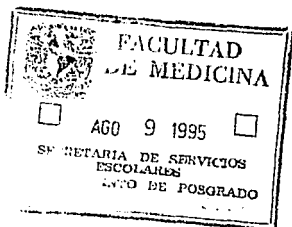
Jefe de Investigación



Dra. Aura Eraso Valle



JEFATURA  
DE ENSEÑANZA



## **INDICE**

- I      Introducción**
- II     Epidemiología**
- III    Etiología**
- IV    Clasificación**
- V     Anatomía Patológica**
- VI    Manifestaciones Clínicas**
- VII   Datos de Laboratorio**
- VIII Diagnóstico y Diagnóstico diferencial**
- IX    Tratamiento**
  - \* lineamientos generales**
  - \* tratamiento farmacológico**
- X     Bibliografía**

## INTRODUCCION

Dentro de las enfermedades crónicas en Pediatría, la Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ), es uno de los padecimientos más importantes que limitan las funciones motoras del niño y es un padecimiento muy común. (1)

Los primeros casos de ARJ, fueron publicados en 1864 por V. Cronil, pediatra de origen Francés, que describe el caso de una paciente de 29 años, con inflamación articular crónica desde los 12 años. En ese mismo país, en 1981, Diamont - Berger, publicó por primera vez una serie de casos con ARJ . Señaló el inicio agudo del padecimiento, que involucraba predominantemente grandes articulaciones y una evolución crónica con exacerbaciones y remisiones, así como alteraciones frecuentes en el crecimiento.

En 1897, George F. Still , describió por primera vez, en la literatura anglosajona, esta entidad en su trabajo titulado " Acerca de una forma de enfermedad crónica de las articulaciones en niños " , él describió formas agudas, crónicas y las diferencias de esa modalidad con respecto a la del adulto y sugirió factores etiológicos distintos. (2)

En su informe distinguló la presentación aguda de la crónica por la inflamación articular sin erosiones del cartilago, así como también la presencia de linfadenopatía, esplenomegalia, fiebre, exántema y serositis (pericarditis, pleuritis ). Es por esto que en la actualidad , la forma aguda sistémica de ARJ se llama enfermedad de Still.

En 1946, Coss y Boots en Estados Unidos, fueron los primeros en referir el término artritis reumatoide juvenil para usarlo en todos aquellos casos de artritis inflamatoria crónica idiopática.

En 1977, la Organización Mundial de la Salud, propuso el término de artritis crónica juvenil (ACJ) para un grupo de desórdenes heterogéneos que presentan artritis juvenil como se muestra en el siguiente cuadro.

Cuadro # 1.

- 
- Poliartrosis con anquilosis
  - Artritis reumatoide juvenil (ARJ)
    - a. sistémica
    - b. poliarticular
    - c. pauciarticular
  - Artropatía psoriásica
  - Artritis asociada con colitis ulcerativa o enteritis regional
  - Poliartrosis asociada con otros trastornos como:
    - a. Lupus eritematoso sistémico (LES)
    - b. Esclerodermia
    - c. Dermatomiositis etc.
-

Para fines prácticos, en ésta revisión utilizaremos el término artritis reumatoide juvenil, como lo ha establecido la Asociación de Reumatología Americana (ARA).

" La ARJ se caracteriza por artritis continua y persistente ( con la presencia de tumefacción, acúmulo de líquido sinovial y otros signos de inflamación como dolor, calor, rubor y tumor ), con o sin manifestaciones extraarticulares en menores de 16 años afectando una o varias articulaciones por más de seis semanas , con rigidez articular, disminución de los arcos de movilidad, dolor al tacto o a la presión ". (29)



En el siguiente cuadro se muestran los criterios propuestos para su clasificación de acuerdo con la ARA.

Cuadro # 2

---

- 1.- Inicio antes de los 16 años
  - 2.- Artritis de una ó más articulaciones caracterizada por :  
aumento de volumen con uno ó más de los siguientes signos
    - a) limitación del movimiento articular
    - b) dolor al movimiento activo ó pasivo
    - c) aumento de la temperatura local
  - 3.- Duración de la enfermedad: mayor de seis semanas
  - 4.- Durante los primeros seis meses de evolución se clasifica el tipo de artritis en:
    - a) poliarticular: cinco ó más articulaciones
    - b) pauciarticular: cuatro ó menos articulaciones
    - c) sistémica: artritis con fiebre intermitente
  - 5.- El diagnóstico de ARJ debe hacerse siempre por exclusión
-

## EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia real de la ARJ se desconoce. En Estados Unidos se ha calculado una incidencia de 0.1 a 0.43 por 1000 habitantes, Ginecología tiene de 6 a 8 por cada 100,000 habitantes y en Inglaterra la incidencia es de 0.6 por cada 1000 habitantes.

En México no existen estudios confiables, en el Hospital Infantil de México " Federico Gómez ", la ARJ representa la primera causa de atención en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunitario (CEDI) , continuando en frecuencia con LES , Esclerodermia y Dermatomiositis.

Se han hecho varias publicaciones de estudios realizados en la ciudad de León, Guanajuato (1) y en Guadalajara, Jalisco (2), donde coinciden en que la forma más frecuente de presentación es la poliarticular, continuando con la pauciarticular y por último la sistémica.

El Dr. Cuauhtémoc Hernández, Víctor Borja y Jorge Morales , estudian a 50 pacientes y hacen un seguimiento clínico en los primeros seis meses de evolución de la ARJ, lo cual permitió conocer los principales subgrupos: sistémico, poliarticular con Factor Reumatoide positivo (FR +); poliarticular con Factor Reumatoide negativo (FR -) y pauciarticular.

En el inicio sistémico se observó en 10 niños (20%) con promedio de edad de inicio de 5.7 años y una media de tiempo de evaluación de 4.2 años, 6 fueron del sexo masculino y 4 del sexo femenino.

El comienzo poliarticular (FR +) se identificó en otros 10 casos (20%) , con promedio de edad de inicio de 8.9 años y una media de tiempo de evolución de 5.8 años; 2 niños y 8 niñas.

El inicio poliarticular (FR-), se observó en 17 pacientes (34%) con promedio de edad de 7.8 años y una media de tiempo de 5.3 años; 8 hombres y 9 mujeres.

El inicio pauciarticular con 13 pacientes (26%), promedio de edad de 7.7 años, tiempo de evolución 2.8 años; 11 hombres y 2 mujeres.

Los subgrupos sistémico y poliarticular presentaron artropatía simétrica principalmente de rodillas, tobillos, codos, muñecas e interfalángicas proximales de mano; a diferencia del grupo pauciarticular que presentaron monoartritis principalmente de rodillas y tobillos.

En cuanto a manifestaciones extraarticulares se observaron con más frecuencia en el comienzo sistémico, 6 pacientes presentaron eritema reumatoide, 6 pacientes con adenopatía generalizada y 2 con pericarditis, 6 pacientes presentaron fiebre y ataque al estado general y 2 pacientes presentaron hepatomegalia.

En la forma pauciarticular solamente 2 pacientes con fiebre y 2 pacientes con malestar general. No se observaron otras anomalías.

De las anomalías de laboratorio detectadas se encontró lo siguiente: (1)

	Sistémico (10)	Poli FR+ (10)	Poli FR- (17)	Pauci (13)
Leucocitosis	10 (100%)	4 (40%)	6 (35%)	2 (15%)
Anemia	7 (70%)	6 (60%)	6 (35%)	3 (23%)
Trombocitosis	6 (60%)	3 (30%)	2 (23%)	2 (15%)
VSG elevada	9 (90%)	8 (80%)	11 (64%)	6 (46%)
AAN + ( anticuerpos anti- núcleo).	1/6	0/4	1/6	2/7 (28.5%)

En cuanto a capacidad funcional de los 50 pacientes con ARJ reportan lo siguiente: (1)

		evolución (años)	I-II	III-IV
Sistémico	(10)	4.2	10 (100%)	0
Poli FR+	(10)	5.8	7 (70%)	3 (30%)
Poli FR -	(17)	5.3	13 (76.4%)	4 (23.5%)
Pauciarticular	(13)	2.8	13 (100%)	0
Grupo total	(50)	4.5	43 (86%)	7 (14%)

De los 50 pacientes estudiados, 43 casos (86%) se encuentran sin deterioro importante de su capacidad funcional ( clase I-II ) y los 7 restantes (14%) cursan con limitaciones severas ( clase funcional III-IV ); de manera significativa, éstos últimos pertenecen a los subgrupos de comienzo poliarticular.

## ETIOLOGIA

El origen preciso se desconoce. Múltiples factores contribuyen a la patogénesis y los factores predisponentes al igual que en otras enfermedades reumáticas, son las infecciones, sobre una base genética y de autoinmunidad (1) (2).

Hasta el momento el origen viral ha sido el más aceptado, pero se supone que un virus o cualquier otro agente infeccioso puede ser el desencadenante.

Entre las infecciones virales se encuentran las causadas por parvovirus, adenovirus, coxsackie virus, virus ECHO, Epstein Barr, citomegalovirus, hepatitis y rubéola.

En diversos estudios se desarrolló poliartitis después de inmunizar contra rubéola, sin embargo se piensa que la persistencia del virus es secundaria a una inmunodeficiencia propia de la enfermedad.

La evidencia más importante del papel de la rubéola en la ARJ fué demostrado por Chlander, que aisló células mononucleares infectadas en sangre y líquido sinovial en 7 de 19 niños (35%).

Otros estudios han informado virus Epstein Barr al infectar linfocitos B y una elevada transformación de linfocitos a líneas celulares linfoblastoides más fácilmente que en individuos normales, éste defecto podría representar una falla de los linfocitos T para producir interferón.

Otra evidencia del papel de este virus proviene de estudios sobre el mimetismo molecular, en los que se postula que la autoinmunidad resulta de una respuesta inmunitaria a un agente exógeno, que comparte antigenicidad con una proteína del huésped. Un ejemplo sería la existencia de un anticuerpo IgG contra una secuencia de aminoácidos (glicina-alanina), que comparte la membrana sinovial con el antígeno nuclear del virus, reaccionando en forma cruzada contra ésta proteína de 62 KDa (Kilodalton), presente en el tejido sinovial de pacientes con ARJ.

En cuanto a la etiología bacteriana, se ha observado que tiene alta frecuencia en pacientes con artritis reactiva. Anticuerpos para peptidoglicano y otros constituyentes de la célula bacteriana han sido reportados en espondilitis anquilosante juvenil y artritis crónica juvenil pauciarticular.

En niños, la artritis reactiva ocurre en 5 a 10% de los casos de artritis, comúnmente se incluye *Yersinia enterocolitica* y *Salmonella*, pero casos debido a *Chlamydia trachomatis* han sido descritas. (3).

*Chlamydia* puede ser transmitida al momento del nacimiento de la madre al hijo por vía vaginal, ó bien, puede ser transmitido por contacto sexual voluntario o por abuso sexual en niños.

*Chlamydia pneumoniae* es una causa común de infecciones en el tracto respiratorio en niños y adultos, puede producir artritis en estos pacientes.

*Borrelia burgdorferi* puede inducir artritis reactiva, pero también puede producir la enfermedad por infección directa. Se ha considerado que la infección puede cursar en forma subclínica y que probablemente no sea diagnosticada. (3)

**Clasificación de la Artritis Reumatoide Juvenil  
de acuerdo con la ARA. (29)**

	poliartritis		pauciarticular	sistémica
	FR+	FR-		
Frecuencia	6%	25%	48%	10 a 26%
Número de articulaciones	más de 5		menos de 4	variable
Edad	+ de 3 años		1 a 2 años	cualquier edad
Sexo (F:M)	3:1		5:1	1:1
Uveítis	-		20%	poco frecuente
Anticuerpos antinucleares	40%	50%	75-85%	10%
Pronóstico	malo	bueno	excelente	bueno: 3/5 remiten
	cuando no se relacione con FR +			malo en 2/5 porque evolucionan a la forma poliarticular FR+

## ANATOMIA PATOLOGICA

La ARJ se caracteriza por una sinovitis crónica no supurada. Desde el punto de vista microscópico, los tejidos sinoviales están edematosos, hiperémicos e infiltrados por linfocitos y células plasmáticas.

La secreción de grandes cantidades de líquido articular produce derrames articulares. Las proyecciones de la membrana celular engrosada forman vellosidades que forma protusión en el espacio articular; la hiperplasia articular reumatoide puede extenderse y afectar el cartílago articular (formación de pannus). Si la sinovitis persiste, el cartílago se erosiona y se degenera progresivamente. No se conoce todavía el mecanismo de destrucción del cartílago articular y de otras estructuras articulares por la proliferación crónica de la sinovial. (3)

El periodo de tiempo que transcurre antes de que la sinovitis provoque daño articular permanente, varía de un paciente a otro; en general, la lesión permanente del cartílago articular, ocurre más tarde en el curso de la ARJ que en la enfermedad de comienzo agudo y bastantes niños con ARJ nunca padecen lesión articular permanente, pese a la sinovitis prolongada. La destrucción articular tiene lugar más a menudo en niños con FR positivo ó enfermedad sistémica.

Una vez iniciada la destrucción articular, pueden producirse erosión subcondral del hueso, estrechamiento del espacio articular (pérdida del cartílago articular), destrucción o fusión de los huesos y deformidad, luxación o anquilosis articulares. En ocasiones existen tendosinovitis y miositis.



En las articulaciones afectadas pueden producirse osteoporosis, periostitis, crecimiento epifisario acelerado y cierre epifisario precoz.

Los nódulos reumatoides, menos frecuentes en los niños que en los adultos y que aparecen principalmente en los niños con FR+, están formados material fibrinoide rodeado de células inflamatorias crónicas. La pleura, el pericardio y el peritoneo pueden presentar serositis fibrinosa inespecífica; raramente o nunca ocurre pericarditis crónica constrictiva.

La erupción reumatoide se presenta histológicamente como una vasculitis leve, con algunas células inflamatorias rodeando a los pequeños vasos de los tejidos subepiteliales.

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Los signos y síntomas principales son aumento de volumen, elevación de la temperatura local, eritema, sensación de rigidez y disminución de los arcos de movilidad.

En cuanto a los diferentes tipos de la artritis poliarticular, las articulaciones más afectadas comprenden rodillas, tobillos, muñecas y codos, así como cuello donde hay dolor con limitación de la rotación y extensión, además riesgo de subluxación atlantoaxoidea.

Las articulaciones de manos y pies ( metacarpofalángicas, interfalángicas y metatarsofalángicas ) ya no se toman como una sola articulación afectada, ó sea que si en una mano hay tres articulaciones afectadas, por ejemplo, a nivel de interfalanges, se cuenta como tres en lugar de una, como se consideraba anteriormente. Los patrones de afección articular son muy similares a las del adulto, pero difieren de los niños en que es poco frecuente el factor reumatoide (FR) y los nódulos reumatoides.

La artritis poliarticular tiene un número mayor de FR, con afección más frecuente de las articulaciones periféricas de manos y pies.

Pueden existir algunas manifestaciones generales, pero menos intensas que en la artritis sistémica como fiebre, exantema eritematoso, linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia. (7)

En la artritis oligoarticular o pauciarticular, las rodillas y tobillos son los más afectados. En la monoarticular, la rodilla predomina en el 75% de los casos y con menos frecuencia la cadera.

Dentro de las manifestaciones extraarticulares de instalación paulatina, la uveítis y la iridociclitis anterior no granulomatosa son comunes.

La forma sistémica de la ARJ se caracteriza por importantes manifestaciones extraarticulares, especialmente por fiebre y erupción reumatoide. Esta forma aparece en el 20% de los pacientes, en contraste con los otros tipos de artritis, se afectan por igual los niños y las niñas.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS DE ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

---

	%
Fiebre elevada intermitente	100
Erupción reumatoide	95
Hepatoesplenomegalia, adenopatías	85
Pleuritis, pericarditis	60
Dolor abdominal	20
Leucocitosis importante	85
Anemia intensa	40
Artritis, artralgias o mialgias en los períodos febriles	100
Artritis crónica	90
Iridociclitis	0

---

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad suelen ser los síntomas generales. La fiebre es intermitente, con una ó dos elevaciones al día de hasta 39.5°C ó más, y un rápido regreso a los valores normales.

Las elevaciones de la temperatura usualmente ocurren por las tardes, pero en ocasiones también por las mañanas, asociándose a veces con escalofríos. Los pacientes pueden parecer gravemente enfermos, durante el período de fiebre y recuperarse sorprendentemente durante su remisión.

La erupción reumatoide se caracteriza por un aspecto evanescente y su naturaleza recurrente. Las lesiones aisladas son pequeñas ( algunos milímetros ), pálidas, máculas rojizo pálidas y a menudo, con palidez central; las lesiones extensas coalescen ocasionalmente. Se encuentran con mayor frecuencia en el tronco y en la parte proximal de las extremidades, pero también pueden presentarse en cualquier lugar del cuerpo, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies. Suelen aparecer durante los períodos febriles de la enfermedad, aunque también pueden ser inducidas por traumatismos cutáneos y por el calor.

Casi todos los niños con enfermedad sistémica activa tienen hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas. El grado de organomegalia puede ser importante. (29)

Alrededor de la tercera parte de los niños afectados tienen pleuritis ó pericarditis, a menudo en forma subclínica, la pericarditis suele ser benigna.

Rara vez aparece dolor torácico intenso, disnea o insuficiencia cardíaca con o sin miocarditis evidente, que precisen un tratamiento enérgico; pocos niños presentan episodio de dolor abdominal intenso durante la enfermedad activa.

Por último, cabe mencionar que se detiene el crecimiento ( es un signo muy frecuente ) con retraso en la aparición de los caracteres secundarios y se relaciona con la actividad, lo cual se normaliza al controlar el cuadro; sin embargo, cuando las exacerbaciones han sido frecuentes y no se logra la remisión completa, la alteración del crecimiento persiste y puede ser a todos los niveles (4), por ejemplo, en una extremidad se origina asimetría corporal con desviaciones del esqueleto ó si se trata de la articulación temporomandibular originará micrognatia.

Las manifestaciones sistémicas son autolimitadas durante algunos meses pero pueden reaparecer más adelante.

Recientemente se ha demostrado que en niños con ARJ, existen alteraciones en su estado nutricional y se refleja en una mala nutrición energético proteica en pacientes hospitalizados con enfermedad severa y en adultos con artritis reumatoide, se ha reportado que del 20 al 50% de la población con ARJ tiene esta deficiencia. Muchos niños tienen anorexia intermitente o persistente, puede ser el resultado del incremento de citokine, semejante a interleucina-1 y factor de necrosis tumoral, el cual puede contribuir a éstas alteraciones. (4)

La morbilidad real de la ARJ sistémica depende de la artritis, que en algunos pacientes se hace crónica y persiste una vez que se han remitido los síntomas generales. Estos rara vez ocurren cuando el paciente ha alcanzado la edad adulta, aunque puede persistir la artritis crónica.

## DATOS DE LABORATORIO

Para esta enfermedad no existen pruebas específicas de laboratorio. La VSG se eleva, por lo general, durante la enfermedad activa. La anemia es común con disminución de la cifra de reticulocitos y prueba de COOMBS negativa; también puede existir ferropenia. El recuento leucocitario suele estar aumentado; a veces existen reacciones leucemoides, particularmente en la ARJ sistémica, en la cual las cifras habituales son de 10,000 a 30,000/mm<sup>3</sup> y pueden llegar a ser tan altas como 75,000/mm<sup>3</sup>.

En ocasiones se desarrolla trombocitosis, sobre todo en la forma de comienzo sistémico. Los análisis de orina son normales.

Las proteínas séricas pueden estar elevadas con aumento de las fracciones  $\alpha$ -2 y  $\gamma$  de las globulinas, disminución de la albúmina y también puede haber cifras elevadas de alguna o todas las inmunoglobulinas.

Los factores reumatoides se encuentran en alrededor del 5% de niños con ARJ y se relacionan con la edad de comienzo. Las pruebas no pasan de ser negativas a positivas a pesar de la duración de la ARJ activa. Los resultados positivos se asocian a menudo con la enfermedad poliarticular de aparición infantil tardía, artritis destructiva grave y nódulos reumatoides.

La PCR, llamada así por ser un componente proteico del suero reactivo con el polisacárido somático "C" del neumococo, es un " reactante de fase aguda ", se eleva cuando hay daño tisular e inflamación, ya sea, por infección, trauma o neoplasia. Su determinación secuencial revela que al resolverse el daño tisular se reduce el nivel sérico de la PCR y por lo tanto, señala su utilidad como elemento de seguimiento clínico, en muchas situaciones entre las que se encuentran las enfermedades reumáticas.

En la artritis reumatoide, la ausencia de PCR en el suero acompaña a la remisión clínica (5).

Los pacientes con enfermedades reumáticas presentan autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares. Los autoanticuerpos que se unen a componentes nucleares se denominan anticuerpos antinucleares ( AAN ) y son comúnmente utilizadas como ayuda diagnóstica y de manejo en pacientes con enfermedades reumáticas.

Los AAN no son específicos de la artritis reumatoide y se pueden elevar en el LES, esclerodermia, dermatopolimiositis, síndrome de Sjögren, etc. (23)

Los AAN positivos se pueden encontrar en población sana, se incrementan con la edad, algunos medicamentos como la hidralazina, procainamida e isoniazida inducen su producción. Una prueba de AAN será considerada positiva si el título es mayor de 1:20 en pacientes menores de 40 años, y mayor de 1:40 en pacientes por arriba de los 50 años. Si el paciente tiene familiares con enfermedades reumáticas, es significativo el riesgo de que la prueba de AAN sea positiva. (6)

Los anticuerpos antinucleares (AAN) aparecen en niños con FR negativo (25%), FR positivo (75%) y enfermedad pauciarticular tipo I (60%), pero rara vez se encuentran en enfermedad sistémica o en la forma pauciarticular de tipo II. (6)

El líquido sinovial de la ARJ es turbio, puede coagularse espontáneamente y las proteínas están aumentadas. Los recuentos celulares varían entre 4.000 y 80.000/ mm<sup>3</sup>, con predominio de neutrófilos.

Los niveles de glucosa suelen estar disminuidos en el líquido articular, los de complemento suelen ser normales o encontrarse disminuidos.

Los cambios radiológicos precoces consisten en tumefacción de los tejidos blandos, osteoporosis y periostitis alrededor de las articulaciones afectadas. El cierre epifisiario regional puede estar acelerado y el crecimiento óseo local, aumentado o disminuido.

En la enfermedad articular de larga actividad, se observan erosiones subcondrales y estrechamiento del espacio articular, así como grados variables de destrucción y fusión ósea. Los cambios radiológicos tardíos, por ejemplo, en la muñeca y en la mano son característicos. También pueden aparecer cambios típicos en el cuello, con estrechamiento y eventual fusión de las articulaciones del arco posterior ( más frecuente a nivel de C2-C3 ), erosiones de la odontoides, subluxación atlantoaxial y escaso desarrollo de los cuerpos vertebrales. (29)



## DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El arte de un buen diagnóstico en medicina no puede describirse mejor que por los métodos que elija el clínico para establecer un diagnóstico diferencial. La lista de posibles padecimientos es amplia y la frecuencia de algunos de ellos es poco común. De esta manera el médico deberá hacer una historia clínica detallada, un examen físico meticuloso y algunos procedimientos de laboratorio y gabinete.

La principal causa por la que pasan inadvertidas alteraciones de las articulaciones, es básicamente por la falta de examen de los huesos y sus articulaciones. La artritis se encuentra por medio de la observación de la articulación, la cual muestra aumento de volumen, rubor, calor local y dolor originado por la movilización pasiva ( del explorador ) ó activa ( del paciente ).

Es de vital importancia diferenciar la artritis de la artralgia ( dolor de la articulación ), así como también, la inflamación de los tejidos blandos y de la fibrositis. En la evaluación de los síntomas articulares, debe indagarse si existe tendinitis, mialgia, distensión muscular o ligamentosa.

A menudo, al efectuar la historia clínica se omite preguntar antecedentes importantes como la inmunización contra la rubéola, traumatismo o exposición a enfermedades infecciosas (mononucleosis o hepatitis).

Los antecedentes familiares de enfermedades reumáticas son orientadoras por su relación genética. Se debe establecer las características de las articulaciones afectadas, número y tiempo de evolución y si la alteración es persistente o migratoria.

A continuación se presentan los padecimientos que se deben descartar:

- a) Enfermedades infecciosas
- b) Osteomielitis
- c) Leucemia aguda
- d) Fiebre reumática aguda
- e) LED
- f) Enfermedad mixta del tejido conectivo
- g) Espondilitis anquilopoyética
- h) Síndrome de Reiter
- i) Colitis ulcerosa
- j) Enteritis regional
- k) Dermatomiositis, psoriasis, sarcoidosis
- l) Enfermedad de Legg Perthes, enfermedad de Osgood-Schlatter
- m) Desprendimiento epifisario de la cabeza femoral
- n) Sinovitis aguda tóxica

En la artritis infecciosa existen tres problemas principales: el primero es la falta de conocimiento de muchas infecciones que pueden presentarse en forma de artritis, como es el caso de la mononucleosis infecciosa, hepatitis, influenza, etc. El segundo, es no tomar en cuenta la artritis reactiva secundaria a enfermedad de Lyme ( causada por Borelia con alteraciones neurológicas y cardíacas ), infección por Salmonela, Shigella ó por Yersinia que puede durar años y producir artritis erosiva destructiva. El tercero, el dolor referido en alguna articulación, la cual aumenta de volumen ( por el edema de partes blandas ) y se presenta con frotis ( tinciones, estudio inmunocitoquímico ), además cultivo de líquido sinovial negativos, secundarios a una osteomielitis contigua.

La leucemia aguda y otros procesos malignos en ocasiones se presentan con dolor y tumefacción de una ó más articulaciones, deben tenerse presentes cuando su aparición es reciente, particularmente si existe anemia grave, trombocitopenia o anomalías en los leucocitos periféricos.

La artritis de la fiebre reumática es aguda, muy dolorosa, migratoria, asimétrica, que involucra más articulaciones periféricas sin secuelas y que en promedio cada episodio perdura menos de 6 semanas. Generalmente se evidencia una enfermedad primaria por Estreptococo beta hemolítico del grupo A. Para su diagnóstico existen los criterios de Jones en los que deben tenerse por lo menos un signo mayor y un signo menor.

En el lupus eritematoso diseminado (LED) y en la enfermedad mixta del tejido conectivo, pueden provocar una artritis indistinguible de la artritis reumatoide, pero los cambios articulares son normalmente más leves y suelen aparecer otras manifestaciones clínicas de lupus, conviene señalar que se encuentran anticuerpos antinucleares, y ocasionalmente, células LE tanto en la ARJ como en el LED.

La espondilitis anquilopoyética puede presentarse con artritis de unas pocas articulaciones periféricas, indistinguibles de la ARJ, ( particularmente la enfermedad pauciarticular tipo II ) antes de que se desarrolle la característica afectación de la columna; es sugerente la presencia de cambios radiológicos precoces en la articulación sacroiliaca, asociada con dolor en la parte baja de la espalda y cintura pélvica.

La artritis reactiva es estéril, consecutiva a infecciones bacterianas en otros sitios, el Síndrome de Reiter es un ejemplo de ésta, donde hay artritis, conjuntivitis y uretritis, aunque no siempre se presenta esta triada característica. Este síndrome se presenta después de infecciones entéricas de la infancia.

La espondilitis de la artritis regional y la colitis ulcerativa puede ocurrir incluso años antes de los síntomas intestinales. Cuando hay pérdida de peso, fiebre inexplicable, dolor abdominal, diarrea, hematoquesia y artritis debe sospecharse esta entidad. (29)

En la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, la artritis se presenta en 7.5% a 20% de casos y afecta más a niños ( 1 : 1.25 ), la mayoría de las veces es pauciarticular, periférica, no deformante, ni erosiva y con actividad inflamatoria del intestino; en cambio, la infección sacroiliaca es independiente de la actividad enteral y se asocia con HLA - B27, sobre todo en el sexo masculino (M : F = 4 : 1 ).

La dermatomiositis, psoriasis y sarcoidosis pueden darse con una artritis similar a la ARJ, pero éstas entidades suelen diferenciarse con la clínica.

Varias entidades, como los traumatismos articulares, la enfermedad de Legg-Perthes, la enfermedad de Osgood-Schlatter y el desprendimiento epifisario de la cabeza femoral pueden remedar inicialmente una ARJ. La sinovitis aguda tóxica de la cadera es un proceso autolimitado de origen incierto. La ARJ rara vez comienza a afectar de forma exclusiva a la cadera.

## **TRATAMIENTO**

Tradicionalmente, el tratamiento de los pacientes con ARJ a incluido un equipo multidisciplinario de diversas especialidades: pediatría, reumatología, inmunología clínica, rehabilitación, oftalmología, psiquiatría, psicología, educación, etc. (24)

Al establecer el tratamiento es importante comprender que aunque la ARJ puede ser de larga duración y carece de un tratamiento específico, el pronóstico final es bueno para la mayoría de los pacientes y su vida rara vez está amenazada.

El manejo de éstos niños y de sus familiares constituye una prueba para valorar la habilidad del médico, pues el tratamiento global requiere simpatía, paciencia y comprensión. Con mucha frecuencia ocurren exacerbaciones las cuales son desalentadoras y existe una comprensible respuesta de los padres a cambiar de médico y hacer curas de moda o de muy poca utilidad, y por otro lado, la naturaleza crónica de la enfermedad puede hacer fácilmente que la familia se de por vencida permitiendo que ocurran invalideces innecesarias.

El tratamiento que se utiliza en éstos pacientes está básicamente destinado a:

- a) controlar el dolor
- b) prevenir la pérdida de la función articular, mejorarla o restablecerla
- c) minimizar los efectos de la inflamación
- d) favorecer un crecimiento y desarrollo normales

Controlar el dolor: La incomodidad descrita se manifiesta como sensación de articulaciones "oxidadas" ó "tizas"; los efectos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINE) son suficientes para el manejo del dolor. Modalidades adicionales como aplicación de calor, frío, hidroterapia, ultrasonido, estrategias psicológicas (distracciones, relajación, etc) también han sido de utilidad.

Evitar la pérdida o mejorar y restaurar la movilidad articular: La inflamación articular requiere rápida atención para evitar efectos deletéreos tardíos. La pérdida de la extensión se afecta más que la flexión. Aparece más comúnmente en codo, muñeca, articulaciones metacarpofalángicas, cadera y rodillas. Las terapias física y ocupacional desempeñan un papel importante para el paciente y el médico tratante, cuyo objetivo principal es el control del padecimiento que permita obtener una calidad de vida adecuada, autosuficiencia sin limitaciones importantes que hagan dependiente al paciente. El terapeuta proporciona una evaluación amplia de los arcos de movilidad, así como de las fuerzas y capacidades funcionales para planear objetivos de rehabilitación.

Se diseña un programa de tratamiento que incluya, además del aspecto antiinflamatorio (farmacológico), una serie de ejercicios cuyo objetivo es mejorar los arcos de movilidad, incrementar y conservar la fuerza, la independencia en la deambulación y el control del dolor. (7)

Para restaurar la función se realizan programas para mejorar las articulaciones por medio de movimiento específicos y fortalecer áreas musculares débiles, una de las prioridades es el trabajo con las manos o restablecer la habilidad de ponerse de pie o sentarse.

**Reducir los efectos antiinflamatorios:** Esto se logra con fisioterapia ocupacional y una acción juiciosa del uso de analgésicos antiinflamatorios que describiremos más adelante.

**Favorecer un crecimiento y desarrollo normales:** Lo ideal de un tratamiento es que, además, de carecer de efectos adversos y ser eficaz, no evite un tratamiento y desarrollo normales, particularmente hablando de los pacientes en la edad pediátrica, esto implica un significado físico, psíquico y social.

## TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Debemos tener en cuenta que para el control de la artritis se pueden requerir hasta seis semanas de tratamiento, por lo que es necesario no considerar un fracaso terapéutico el empleo de medicamentos que se usan por más tiempo.

El inicio de este manejo, debe incluir el uso de uno de los medicamentos antiinflamatorio no esteroideo ( AINE ), aunado al apoyo psicológico, social y educacional del paciente. Dependiendo del inicio de la afección y del curso, se estima que aproximadamente la mitad de los niños responderá satisfactoriamente y deberá administrarse fármacos más agresivos para quienes no tengan respuesta.

El tratamiento se aplica de acuerdo con el grado de afección, tiempo de evolución, incapacidad funcional, repercusiones hemodinámicas ( pericarditis, miocarditis etc. ).

Tradicionalmente se maneja un esquema piramidal, iniciando con AINE, luego una combinación con los de acción lenta y se reservan los antiinflamatorios esteroideos para casos de difícil control y los inmunosupresores quedan como última opción. (11)

Aunque en la mayoría de los casos la respuesta a los AINE es excelente, el médico no puede predecir que pacientes responderán rápidamente, por lo tanto la terapéutica inicial deberá ser vigorosa para suprimir la inflamación, prevenir las deformidades, mantener la fuerza muscular y controlar la enfermedad. Para esto, además del tratamiento farmacológico, es importante la educación del paciente y los familiares y evitar el abandono del tratamiento ó bien, el empleo de terapéuticas inadecuadas. (28) La decisión de cual será el medicamento que se emplee dependerá de la experiencia del médico, la comodidad de administración al enfermo y por supuesto del costo.

A continuación se describen algunos de los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la ARJ.



## SALICILATOS

La aspirina ó ácido acetilsalicílico, es el analgésico, antipirético y antiinflamatorio más ampliamente empleado. Es prototipo de los salicilatos y de otros fármacos con efectos semejantes, es el estándar de referencia para comparar y valorar estos agentes. (28)

Se cataloga como el " analgésico hogareño corriente ", sin embargo a causa de que el fármaco es tan ampliamente disponible, a menudo se subestima su acción, si se abusa del medicamento, puede causar intoxicación sobre todos en niños de muy corta edad.

### Historia y origen

La corteza del sauce ( *Salix alba* ), cuya virtud antipirética conocían los antiguos, contiene un glucósido llamado salicina, descubierto por Leroux en 1827. Por hidrólisis, la salicina libera glucosa y alcohol salicílico ( saligenina ). Piria, en 1838, elaboró ácido salicílico de la salicina . Seis años después, Cahorus preparó ácido salicílico del aceite volátil de gaulteria. En 1860, Kolbe y Lautemann realizaron la síntesis de este ácido partiendo del fenol.

El salicilato de sodio fué usado por primera vez como antipirético en la fiebre reumática por Buss en 1875.

### Propiedades farmacológicas

Las clases de dolor susceptibles a alivio por salicilatos son los pocos intensos, de origen circunscrito o difuso; particularmente susceptibles son cefalalgia, mialgia, artralgia y otros dolores que nacen en estructuras tegumentarias y no en las vísceras, tienen la ventaja de que el uso crónico no origina tolerancia ni adicción y que la toxicidad es menor que la de analgésicos más potentes.

Los salicilatos alivian el dolor por efecto periférico y sobre el sistema nervioso central ( SNC ). El alivio del dolor resulta de modificación de la causa del mismo en el sitio de origen, que a menudo presenta inflamación. (7) Los salicilatos, al inhibir la síntesis de prostaglandinas que ocurre en los tejidos inflamados, impiden la sensibilización de los receptores de dolor a estímulos mecánicos o a sustancias químicas, de la índole de la bradicinina, que al parecer participa como mediador de la respuesta dolorosa.

Se han descrito efectos directos de los salicilatos sobre el SNC que hacen pensar en sitio hipotalámico de la acción analgésica al igual que la antipirética.

Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal, el efecto antipirético suele ser rápido y eficaz en pacientes febriles, pero rara vez es demostrable cuando la temperatura es normal. El efecto analgésico y antipirético parece ser secundario a la síntesis de prostaglandinas. La prostaglandina E 1 es pirógeno potente cuando se inyecta en la porción anterior del hipotálamo o los ventrículos cerebrales, la misma región en la cual actúan los pirógenos y este efecto no es bloqueado por los antipiréticos.

Con dosis altas, causa efectos tóxicos sobre SNC que consisten en estimulación seguida de depresión. Puede haber confusión, mareo, zumbido de oídos, sordera a los tonos altos, delirio, psicosis, estupor o coma. Pueden aparecer náuseas y vómito cuando la concentración de salicilato en el plasma es de aproximadamente 270 mcg/ml, pero estos mismos efectos pueden ocurrir con niveles menores de medicamento cuando hay irritación gástrica local. (25)

Al llegar el medicamento al bulbo, estimula directamente el centro respiratorio. Esto produce una acentuada hiperventilación que se manifiesta por aumento de la profundidad y de la frecuencia respiratoria. Cuando la concentración en plasma llega a 350 mcg/ml casi siempre se acompaña de hiperventilación y aparece disnea intensa cuando la concentración se aproxima a 500 mcg/ml.

A dosis terapéuticas produce alteraciones definidas en el equilibrio ácido base y en el patrón de electrolitos. Lo primero que ocurre es alcalosis respiratoria. La compensación sobreviene rápidamente; la excreción renal de bicarbonato acompañado de potasio y sodio aumenta, el bicarbonato del plasma disminuye y el Ph sanguíneo se normaliza. Esta es la etapa de alcalosis respiratoria compensada. La intensidad de la alcalosis respiratoria es proporcional a la dosis de salicilato y a la duración del tratamiento.

A dosis terapéuticas no tienen efectos sobre el aparato cardiovascular. En grandes dosis dilatan los vasos periféricos por acción directa sobre las fibras musculares lisas.

La ingestión puede producir malestar epigástrico, náuseas y vómito. Con dosis altas, exacerba los síntomas de úlcera péptica (pirosis, dispepsia), hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva. La hemorragia gástrica que se produce es indolora y a menudo se manifiesta por pérdida de sangre en heces y puede originar anemia por deficiencia de hierro. (18)

El uso del medicamento no modifica la hemoglobina o el hematócrito, ni produce metahemoglobinemia, pero sí tiene efectos sobre las plaquetas al bloquear su adherencia al tejido conectivo o a las fibras colágenas, posiblemente al inhibir la glucosiltransferasa que se presenta en las membranas plaquetarias.

En pacientes con artritis reumatoide, la inflamación entraña la combinación de un antígeno ( globulina gamma ) con un anticuerpo y complemento, que causa liberación total de factores quimiotácticos que atraen leucocitos. Los leucocitos fagocitan los complejos antígeno-anticuerpo-complemento y también liberan las muchas enzimas que contienen sus lisosomas. Las enzimas lisosómicas causan lesión del cartilago y otros tejidos y aumentan la inflamación. También pudiera participar inmunidad mediada por células. Se forman prostaglandinas por leucocitos durante la fagocitosis, secundariamente a liberación de fosfolipasas de los lisosomas y la hidrólisis ulterior de fosfolípidos que producen ácidos grasos, de la índole de ácido araquidónico, precursores de prostaglandinas. La inyección local de prostaglandina E 1 o E 2 causa vasodilatación e hiperemia intensas; aumenta la permeabilidad, la tumefacción y el dolor, produce liberación de leucocitos hacia la zona. Cuando se inyectan en la cavidad sinovial, éstas prostaglandinas causan manifestaciones artríticas. Aunque las prostaglandinas desencadenan sólo algunas de las manifestaciones locales y generales de la inflamación producida por histamina, bradicinina y 5-hidroxitriptamina, mediadores químicos comprobados de la inflamación, agravan los efectos de éstas sustancias en dosis que tienen poco efecto por ellas mismas. (30)

La dosis recomendada en niños es de 100 a 125 mg/kg al día, en varias tomas cada 4 a 6 hrs, hasta en una semana; dependiendo de la evolución la dosis se disminuye en forma gradual con intervalos semanales de 60 mg/kg al día ( 10 mg/kg cada 4 hrs, ó 15 mg/kg cada 6 hrs ) y se continúa el tiempo necesario. Las concentraciones séricas deben hallarse entre 20 a 25 mg/ 100 ml.

El éxito terapéutico es del 40 al 50% aproximadamente. No se ha establecido claramente por cuanto tiempo deben administrarse los salicilatos, en vista de que este es un padecimiento crónico, donde las remisiones pueden ser limitadas; en general Cassidy aconseja continuar con salicilatos hasta por dos años después de que las manifestaciones articulares hayan desaparecido. (31)

Recientemente se ha introducido al mercado un nuevo producto conocido como nabumetone, se ha demostrado que es tan efectivo como el naproxen, piroxicam, diclofenac, ibuprofen, que son medicamentos también utilizables en este padecimiento, pero tiene la ventaja de que los efectos gastrointestinales se producen más tardíamente y la mejoría clínica es igual que con el resto de los medicamentos. La dosis recomendada es de 2000 mg al día (15) (16).

## NAPROXEN

Es un medicamento utilizado frecuentemente en el tratamiento de la ARJ. Puede producir efectos gastrointestinales comunes a otras drogas antiinflamatorias no esteroideas, pero actualmente existe naproxen con capa entérica, que disminuye considerablemente estos efectos. (14)

Se absorbe por completo cuando se toma por vía oral. La rapidez, pero no el grado de absorción, depende de la presencia de alimentos en el estómago.

La concentración plasmática pico se alcanza de 2 a 4 hrs. La absorción puede acelerarse con la administración de bicarbonato de sodio o reducirse con óxido de magnesio ó hidróxido de aluminio. La vida media en el plasma es de 14 hrs. aproximadamente.

El naproxeno se liga a las proteínas del plasma en un 99% en las dosis terapéuticas normales.

El naproxeno sódico se comercializa en tabletas de 275 mg de la sal ( equivale a 250 mg de naproxeno ). En casos de artritis reumatoide juvenil, la dosis usual es de 250 a 375 mg, en dos dosis al día. La dosis se ajusta dependiendo de la respuesta clínica. Los pacientes tiene una buena respuesta clínica cuando la concentración en plasma sea mayor de 50 mcg/ml.

Efectos tóxicos: La incidencia de efectos secundarios gastrointestinales y sobre sistema nerviosos central (SNC) es casi igual. Las complicaciones gastrointestinales que abarca son desde dispepsia relativamente leve, náuseas, vómito y hemorragia gástrica (15).

Los efectos secundarios sobre el SNC van desde somnolencia, cefalea, mareos, sudoración, fatiga, depresión y ototoxicidad. Otras reacciones menos comunes son prurito y diversos problemas dermatológicos,. También se conocen algunos casos de ictericia, alteración de la función renal, edema angioneurótico, trombocitopenia y agranulocitosis.

## FENILBUTAZONA

Se introduce en 1949 para tratar artritis reumatoide y trastornos afines. Es un antiinflamatorio eficaz pero la toxicidad impide el tratamiento a largo plazo.

### Propiedades farmacológicas.

Los efectos antiinflamatorios de la fenilbutazona son semejantes a los del salicilato, pero difieren mucho los efectos tóxicos de ambas sustancias.

Se desconoce el mecanismo de los efectos antiinflamatorios de la fenilbutazona, inhibe la síntesis de prostaglandinas, desacopla la fosforilización oxidativa e inhibe la biosíntesis del sulfato de mucopolisacárido que depende de ATP en el cartilago.

El efecto antipirético se ha estudiado poco en el humano. A causa de su toxicidad no debe emplearse como analgésico o antipirético con fines generales.

Su administración produce retención importante de sodio y cloruro, lo cual causa disminución del volumen urinario y a veces edema. La excreción de potasio no se altera. El volumen plasmático a menudo aumenta en 50%, por ello en algunos pacientes ha ocurrido descompensación cardiaca y edema pulmonar agudo. La dosis recomendada es variable, se considera suficiente administrar 400 a 600 mg. diarios para lograr su efecto terapéutico.

Se absorbe rápida y completamente del aparato gastrointestinal, alcanza concentración plasmática máxima en 2 hrs. La semivida plasmática es de 50 a 100 hrs.



La biotransformación por el sistema microsómico hepático produce dos metabolitos, oxifenbutazona y gama hidroxifenilbutazona. La primera tiene actividades antireumáticas y la segunda tiene efecto uricosúrico notable pero pocos efectos antireumático. El medicamento se excreta lentamente por orina pues la conjugación a proteínas plasmáticas, limita la filtración glomerular.

Los efectos tóxicos más frecuentes son náuseas, vómitos, molestias epigástricas y erupción cutánea. También se ha presentado diarrea, vértigo, insomnio, euforia, nerviosismo, hematuria, visión borrosa.

Formas más graves de intoxicación son úlcera péptica ( o su reactivación ) con hemorragia o perforación, estomatitis ulcerativa, hepatitis, nefritis, anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Cuando se emplea el medicamento, debe tenerse constante vigilancia médica al paciente, hacer análisis de sangre frecuentes y restringir la ingestión de electrolitos.

Esta contraindicada en pacientes con hipertensión, disfunción cardíaca, renal o hepática y en los que tienen úlcera péptica o hipersensibilidad al fármaco. Su uso está limitado para cuando haya exacerpciones del padecimiento. (31)

## INDOMETACINA

La indometacina se introdujo de 1963 para tratar la artritis reumatoide y de otros trastornos afines. Aunque es un agente antiinflamatorio eficaz, la toxicidad puede limitar su empleo.

La indometacina es el ácido 1-(p-clorobenzol)-5-metoxi-2-metilindol-3-acético, tiene propiedades antiinflamatorias y antipiréticas semejantes a la de los salicilatos. Las acciones antiinflamatorias de la indometacina son manifiestas en pacientes de artritis reumatoide y otras clases de artritis, aunque la indometacina es más potente que la aspirina, los efectos antiinflamatorios de las dosis toleradas de indometacina en la ARJ no son mejores que los del salicilato.

El efecto antipirético de la indometacina también se ha demostrado fácilmente en pacientes febriles. Dosis aisladas de indometacina suelen tolerarse adecuadamente; sin embargo, por su potencial toxicidad, la indometacina no se aconseja como analgésico ó antipirético general. Al igual que los salicilatos y agentes antiinflamatorios afines, la indometacina inhibe la biosíntesis de prostaglandinas; esta acción pudiera ser la base de las propiedades antiinflamatorias y antipirética ó de algunas de los demás efectos, también inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares, desacopla la fosforilación oxidativa en mitocondrias cartilaginosa y mitocondrias hepáticas. (25)

La indometacina se absorbe rápidamente y casi completamente en el aparato gastrointestinal después de la ingestión. Se alcanza concentración plasmática máxima en término de 3 hrs en el sujeto en ayunas, pero puede ser algo más tardía cuando el fármaco se ingiere después de los alimentos, se conjuga en 90% a proteínas plasmáticas y también se conjuga ampliamente en los tejidos. La concentración del fármaco en el LCR es baja. Se convierte en gran medida en metabolitos inactivos.

Los trastornos y complicaciones gastrointestinales son anorexia, náuseas, dolor abdominal y úlcera péptica, a veces con hemorragia y perforación, puede producirse diarrea, en ocasiones con lesiones ulcerosas del intestino. Las lesiones hepáticas son raras.

En el SNC el efecto más frecuente es la cefalalgia frontal, vértigo y confusión mental, se ha registrado opacidad corneal, alteraciones del campo visual y palidez en la papila óptica.

Las reacciones de la hematopoyesis son neutropenia y rara vez anemia aplásica, reacciones de hipersensibilidad se manifiestan en forma de exantemas, prurito y urticaria. Los pacientes alérgicos a la aspirina pueden presentar reacción cruzada con la indometacina. (31)

El medicamento alivia el dolor, disminuye la tumefacción y el adolorimiento de las articulaciones y aumenta la fuerza de prensión. La dosis inicial es de 25 mg dos veces al día, puede incrementarse 25 mg por semana, hasta la dosis diaria total de 100 mg sin efectos secundarios graves. El fármaco debe repartirse en tomas que se ingieren con alimentos o inmediatamente después de comer, para disminuir las molestias gástricas.

Se ha considerado que este medicamento no es mejor que la aspirina y que esta última se tolera mejor, el salicilato sigue siendo el agente primario de elección. (31)

## SALES DE ORO

El oro, en su forma elemental, se ha empleado durante siglo para aliviar el prurito palmar. En tiempos más actuales, la observación en 1890 de Robert Koch de que el oro inhibía in vitro *Micobacterium tuberculosis*, originó ensayos en la artritis y el lupus eritematoso que algunos autores consideraban eran manifestaciones tuberculosas. Las observaciones favorables de Forestier (1929), estimularon el interés por este tratamiento. Ahora, aunque no todos los investigadores están de acuerdo respecto a su eficacia, el oro se emplea mucho en la artritis reumatoide.

### Química

Los preparados importantes de oro son sales aurosas, en las cuales el oro está unido a azufre. Los compuestos hidrosolubles utilizados en el tratamiento, poseen grupos hidrófilos además del grupo aurotiol. La marcada afinidad para el azufre y el efecto inhibitorio de algunas sales de oro sobre la deshidrogenasa pirúvica, indican que la acción terapéutica de las sales de oro es la inhibición de los sistemas sulfhidrúlicos.

Otros inhibidores de los grupos SH no tienen acciones terapéuticas comunes con el oro. (32)

### Acciones farmacológicas

Aunque Koch y otros autores advirtieron eficacia variable del oro *in vitro*, se apreció poco efecto terapéutico en infecciones experimentales y nulo en infecciones clínicas.

Los compuestos de oro pueden reprimir pero no curar la artritis y sinovitis experimentales, dependientes de diversos agentes infecciones y químicos. Las sales de oro administradas *in vivo* modifican las propiedades de la colágena en ratas, probablemente al aumentar los enlaces cruzados. El oro es transportado en lisosomas y fagosomas en membrana sinovial, riñones, mesenterio, piel y probablemente otros sitios. No afecta la liberación de hidrolasas lisosómicas, pero inhibe a estas enzimas.

El oro inhibe la liberación anafiláctica de histamina más eficazmente que los glucocorticoides. También impide la síntesis de prostaglandinas *in vitro*; en común con otros fármacos antirreumáticos, el oro disminuye la conjugación de triptofano a proteínas plasmáticas, el oro suprime moderadamente la inmunidad celular. La crisoterapia disminuye el aumento de la concentración plasmática de varios metales minoritarios ( entre ellos el cobre ) en pacientes reumáticos. (32)

### Absorción, distribución y excreción

Las sales de oro hidrosolubles se absorben rápidamente después de inyección intramuscular y alcanzan concentración sanguínea máxima en 4 a 6 hrs. Los preparados de oro que actualmente se expenden se absorben de manera errática por vía oral. En la sangre, el oro primero se conjuga (aproximadamente 95%) a la albúmina; en el curso de la primera semana, una fracción importante puede ser transferida a los eritrocitos en 33% de los pacientes. Durante el tratamiento, la concentración en el líquido sinovial es aprox. 50% de la plasmática y ocurre equilibrio en menos de 4 hrs. Las articulaciones con inflamación poseen más del doble de oro que las no atacadas. Alrededor del 50% de la carga minoritaria normal de oro está en los huesos, pero se desconoce por completo la concentración ósea durante el tratamiento.

En toda la economía, el oro parece concentrarse en los lisosomas y fagosomas en sitios inflamados y en células reticuloendoteliales. (8)

La farmacocinética del oro es compleja. Con los preparados hidrosolubles, la concentración sanguínea aumenta bruscamente después de cada dosis y disminuye según la cinética de primer orden. Hay variación importante entre los pacientes; además la cinética varía según dosis y duración del tratamiento. La semivida plasmática es de aproximadamente un día después de una dosis inicial de 10 mg, pero de tres a siete días después de una dosis de 50 mg; sin embargo, Rubinstein y Dietz en 1973, informaron la semivida de 27 días después de una dosis inicial de esta magnitud.

Con inyecciones semanales sucesivas la semivida se alarga y, aproximadamente después de la tercera inyección semanal puede alcanzar 14 a 40 días.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

### Absorción, distribución y excreción

Las sales de oro hidrosolubles se absorben rápidamente después de inyección intramuscular y alcanzan concentración sanguínea máxima en 4 a 6 hrs. Los preparados de oro que actualmente se expenden se absorben de manera errática por vía oral. En la sangre, el oro primero se conjuga (aproximadamente 95%) a la albúmina; en el curso de la primera semana, una fracción importante puede ser transferida a los eritrocitos en 33% de los pacientes. Durante el tratamiento, la concentración en el líquido sinovial es aprox. 50% de la plasmática y ocurre equilibrio en menos de 4 hrs. Las articulaciones con inflamación poseen más del doble de oro que las no atacadas. Alrededor del 50% de la carga minoritaria normal de oro está en los huesos, pero se desconoce por completo la concentración ósea durante el tratamiento.

En toda la economía, el oro parece concentrarse en los lisosomas y fagosomas en sitios inflamados y en células reticuloendoteliales. (8)

La farmacocinética del oro es compleja. Con los preparados hidrosolubles, la concentración sanguínea aumenta bruscamente después de cada dosis y disminuye según la cinética de primer orden. Hay variación importante entre los pacientes; además la cinética varía según dosis y duración del tratamiento. La semivida plasmática es de aproximadamente un día después de una dosis inicial de 10 mg, pero de tres a siete días después de una dosis de 50 mg; sin embargo, Rubinsteln y Dietz en 1973, informaron la semivida de 27 días después de una dosis inicial de esta magnitud.

Con inyecciones semanales sucesivas la semivida se alarga y, aproximadamente después de la tercera inyección semanal puede alcanzar 14 a 40 días.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

La excreción de oro se efectúa en 60 a 90% por los riñones y en 10 a 40% por las heces, esta última probablemente a causa principal de la secreción biliar. La concentración de oro en la orina varía en distintos pacientes. En el primer día después de la inyección es de aproximadamente igual a doble que en el plasma; después de siete días puede ser algo inferior o superior a la concentración plasmática. La semivida para el descenso de la concentración en la orina después de dos o tres inyecciones semanales es más corta que la de la concentración plasmática, pero por último se acerca a ésta. La excreción fecal es variable, pero tiende a ser baja en el primer día después de la inyección y a aumentar en los días siguientes. (8)

No se ha precisado de manera valdadera el potencial acumulativo verdadero del oro, los agentes sulfhidrúlicos, como el dimercaprol, la penicilamina y la N-acetilcisteína, aumentan la excreción del oro

Auranofin es un compuesto de oro que difiere desde el punto de vista biológico y farmacocinético de los fármacos parenterales. Estudios clínicos han mostrado una eficacia similar a las sales de oro parenterales con un índice menor de efectos colaterales. Estas características, aunadas a su forma de administración oral lo hacen un compuesto atractivo para su uso en la población pediátrica. Hasta el momento existen muy pocos estudios de Auranofin en niños, pero en ellos se ha concluido que el medicamento es seguro por periodos prolongados pues en un número escasos de pacientes se presentaron efectos colaterales ( 8 ).



Se considera en general que la remisión clínica y la toxicidad guardan relación y es inevitable algún efecto tóxico en todo tratamiento con oro. La toxicidad no es necesariamente un evento impredecible si se considera la velocidad de eliminación del oro, para establecer la dosificación de mantenimiento. Un tratamiento bien vigilado puede prolongarse durante años sin tener reacciones adversas.

Los efectos tóxicos más comunes se manifiestan en la piel y en las mucosas, generalmente en la boca. El prurito pasajero temprano es indicación de que se ha excedido del nivel de tolerancia. La mejoría rápida de la inflamación y del dolor articular, también indica que se está muy cerca del nivel de tolerancia.

La intensidad de las reacciones cutáneas es variable, desde el eritema benigno hasta la dermatitis exfoliativa grave. Las lesiones dérmicas tienen histopatología característica y es importante la biopsia para el diagnóstico diferencial. Las reacciones cutáneas se han caracterizado como manifestaciones de hipersensibilidad de tipo I, en la cual hay aumento de IgE.

Entre las lesiones de las mucosas figuran la estomatitis, faringitis, traqueitis, gastritis, colitis y vaginitis; la glositis suele observarse con frecuencia. Al igual que ocurre con la plata, en la piel y mucosas puede aparecer pigmentación gris azul lo cual se conoce como crisisis, especialmente en las regiones expuestas a la luz.

: La crisoterapia puede producir discrasias sanguíneas graves. Ocasionalmente ocurren casos de trombocitopenia, la causa más frecuente de las muertes. También se ven casos de leucopenia, agranulocitosis y anemia aplásica.

Alrededor de 50% de los pacientes que reciben terapéuticamente oro, muestran algo de proteinuria en alguna etapa del tratamiento. En 1 a 3% hay albuminuria intensa y hematuria microscópica. El sitio de daño suelen ser los tubos proximales. (8)

El oro puede provocar muchas reacciones tóxicas graves como por ejemplo encefalitis, neuritis periférica, hepatitis etc. Por fortuna, la frecuencia de reacciones graves es baja, generalmente son la consecuencia de no haber interrumpido a tiempo el tratamiento.

#### Profilaxia y tratamiento

Hay que examinar periódicamente piel, mucosa bucal, orina y sangre, con recuento de glóbulos rojos y plaquetas. Si se presenta una reacción tóxica, el tratamiento se suspende hasta que desaparezca completamente. Si hay erupción cutánea, se administran antihistamínicos y esteroides, estos últimos por vía general, tópica o ambas. En caso de aparecer reacción grave al oro o si los procedimientos no dominan los efectos tóxicos, debe darse tratamiento con dimercaprol o penicilamina. La administración de dimercaprol puede abreviar la remisión terapéutica provocada por el oro.

Actualmente existe en el mercado el auranofin, con el nombre comercial de RIDAURA, se presenta en grageas de 3 mg y contiene aproximadamente 29% de oro. La dosis pediátrica usual es de 0.15 mg/kg/día administrada como dosis única, o bien dividida en dos, sin exceder de un máximo de 6 mg al día. (8)

#### Contraindicaciones

La crisoterapia está contraindicada en pacientes con nefropatía, disfunción hepática o antecedentes de hepatitis infecciosa o bien trastornos hematológicos. Los pacientes que en fechas recientes se han sometido a radiación, no deben recibir oro a causa de la acción depresora sobre el tejido hematopoyético. Está contraindicado el uso concomitante de antipalúdicos, inmunosupresores, fenilbutazona y oxifenbutazona por la posibilidad de que estos fármacos causen discrasias sanguíneas.

Se consideran también como contraindicaciones la urticaria, el eccema y la colitis. (32)

## **METOTREXATE ( MTX )**

Es un antimetabolito muy importante que con poca frecuencia se utiliza en el tratamiento de la ARJ. (21)

Los antimetabolitos son un grupo de drogas, cuya estructura molecular es análoga a los compuestos vitales para la biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Actúan compitiendo con los compuestos vitales, bloqueando la síntesis de macromoléculas o dando lugar a una producción final anómala, de carácter absoluto, que en último término lleva a muerte celular.

El metotrexate es un antimetabolito análogo del ácido fólico. Estructuralmente guarda una gran semejanza con el ácido dihidrofólico, cofactor necesario en la síntesis de purinas y pirimidinas. (27)

Como resulta de la acción de un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de pteridina del ácido fólico, el metotrexate se convierte en un inhibidor de la dehidrofolato reductasa, enzima responsable del paso de folatos a su forma activa, tetrahidrofolato. La carencia de tetrahidrofolato lleva el déficit de precursores de DNA y en consecuencia a la inhibición de su síntesis.

Por otra parte, la inhibición de la tetrahidrofolato reductasa conlleva a un incremento de los niveles del ácido dehidrofólico, parcialmente oxidado, acúmulo que contribuye a la inhibición de la síntesis de purinas.

El metotrexate penetra a la célula por un sistema de transporte activo, una vez en el interior, satura todos los puntos de unión y se acumula después en el medio intracelular, ésta unión es reversible, el metotrexate libre, es metabolizado a derivados poliglutamato que pierden la capacidad de salir de la célula y que aumentan la capacidad citotóxica del agente ( 9 ).

La citotoxicidad del metotrexate depende de dos factores: la concentración del fármaco y el tiempo de exposición.

Los efectos citotóxicos aumentan con la concentración. Su administración en dosis altas mejora el porcentaje de saturación enzimática e incrementa la poliglutamación, obteniéndose así una mejor eficacia terapéutica.

Se ha investigado a acerca del mecanismo de acción del metotrexate en la ARJ. Algunos autores reportan que este medicamento no tiene efecto sobre la producción del factor reumatoide ( FR ) en algunos pacientes, mientras que en otros, reportan efecto supresivo in vitro. ( 9 ).

En resumen, el metotrexate es un potente antimetabolito con efecto en diferentes sitios intracelulares. Esto sugiere que otras enzimas como el dehidrofolato reductasa podría contribuir a este mecanismo de acción ( 9 ) ( 10 ).

La respuesta clínica de pacientes con ARJ es el resultado de múltiples eventos bioquímicos actuando en diferentes sitios celulares del huésped mediando la respuesta inmune e inflamatoria.

Aproximadamente una tercera parte de todos los pacientes con ARJ reciben un adecuado control de esta enfermedad con drogas antiinflamatorias no esteroldeas, el resto son candidatos para recibir una terapia más agresiva con sustancias de la segunda línea de tratamiento.

En el centro de Estados Unidos y la Unión Soviética participaron en el estudio con controles y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad en la administración oral de metotrexate. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos cada semana durante 6 meses, 10 mg/m<sup>2</sup>sc ( dosis baja ), 5 mg m<sup>2</sup>sc ( dosis muy baja ) ó bien, placebo.

Se usó prednisona 10 mg/ día y se concluye en este estudio, que el metotrexate a dosis bajas es un tratamiento muy efectivo y con pocos efectos colaterales. ( 11 ) ( 12 )

La neumonitis, es uno de los efectos secundarios más serios e impredecibles en los pacientes en los cuales se ha utilizado la droga para tratar leucemia , psoriasis, polimiositis y ARJ.(12) (13) (17).



En niños, el uso repetitivo del medicamento ha sido asociado con reducción de la reserva de folatos. La depleción de folatos puede indicar un aumento en el volumen corpuscular medio (VCM) inmediatamente antes de la producción elevada de la aminotransferasa.

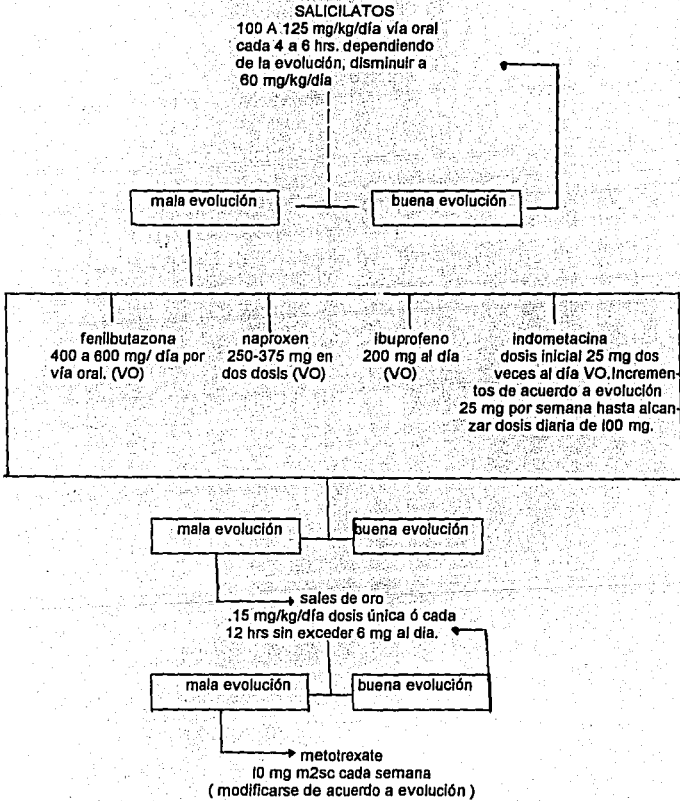
Los valores normales de  $\gamma$ amaglutamiltransferasa sugieren, una causa no hepática del aumento de los valores de aminotransferasa.

Para niños con elevación de aminotransferasa sérica con valores normales de  $\gamma$ amaglutamiltransferasa, se interrumpe el tratamiento con metotrexate por dos semanas con inicio oral de folatos, 1 mg al día. Después de dos semanas, el tratamiento con metotrexate se reanuda y la terapia con folato se continúa. Todos los pacientes han sido capaces de continuar el tratamiento con MTX sin elevaciones adicionales de los valores séricos de aminotransferasa.

(10). Con ello, se reducen las reacciones tóxicas del MTX en la población pediátrica. Ellos toleran las infecciones bacterianas durante el tratamiento con el medicamento.

# ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

## TRATAMIENTO



## Bibliografía

- 1.- Hernández - OC ; Morales - TJ; Borja - SV.  
Artritis Reumatoide Juvenil. Análisis de 50 casos.  
Rev. Mex. Reumat. 1988; Nov - Dic. Vol 3 No. 6: 150 - 154
- 2.- Orozco - AJ ; Gómez - OT ; González - LL ; Gámez - NJ.  
Mayor frecuencia de presentación poliarticular en artritis reumatoide juvenil  
Revisión de 150 casos.  
Rev. Mex. Reumat. 1989; May - Jun. Vol 4 No. 3: 76-79
- 3.- Sieper - J; Braun - J; Doring - E ; P Wu, Heesemann - J; Trehame -J; Kingsley - G  
Aetiological role of bacteria associated with reactive arthritis in pauciarticular juvenile  
chronic arthritis. Ann Rheum Dis 1992 Nov. 51 ( 11 ) : 1208 - 1214
- 4.- Henderson - CJ; Lovell - DJ; and Gregg -DJ.  
A Nutritional Screening Test for Use in Children and Adolescents with Juvenile  
Rheumatoid Arthritis. J - Rheumatol. 1992 Aug; 19 ( 8 ) : 1276 - 1281
- 5.- Reyes - LP; La proteína " C " reactiva  
Rev. Mex. Reumat. 1989 Jul - Ags; Vol 4 No. 4: 104 - 105
- 6.- Salazar - PM;Fritzler M ; García - de la Torre I .  
Anticuerpos antinucleares: ¿ A qué se refieren y como podemos utilizarlos ?  
Rev. Mex. Reumat. 1992 Sept - Oct ; Vol 7 No. 5 : 149 - 154
- 7.- James - W V ; Evaluation and Management of Pain in Children with Juvenile  
Rheumatoid Arthritis. J - Rheumatol - Suppl 1992 Apr 33: 32 - 35
- 8.- Amigo -M ;Gómez -T ;Martínez - LM .  
Auroterapia oral en la artritis reumatoide  
juvenil ( ARJ ). Rev. Mex. Reumat. 1987 Mar - Abril; Vol 2 No. 1 : 12 - 14
- 9.- Joel -MK ; The Mechanism of Action of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis:  
The Search Continues. J - Rheumatol. 1994; 21 ( 1 ) : 1 - 4
- 10.- Graham - LD; Myones - BL; Rivas-Chacón RF; Pachman LM.  
Morbidity associated with long - term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid  
arthritis. J - Pediatric. 1992 May ; 120 ( 3 ) : 468 - 473
- 11.- Giannini - EH; Brewer - EJ ; Kuzmina - N; Shaikov - A ; Maximov - A ; Vorontsov - I  
( y cols ).Methotrexate in resistant Juvenile Rheumatoid Arthritis.  
N - Engl - J - Med. 1992 Apr 18; 326 ( 16 ) : 1043 - 1049
- 12.- Robert - JR; McKendry; Dale - P. Adverse Effects of Low Dose Methotrexate Therapy  
in Rheumatoid Arthritis. J - Rheumatol. 1993; 20 ( 11 ) : 1850 - 1855
- 13.- Carroll - GJ ; Thomas - R ; Phatouros - C ; Atchison - M ; Leslie - AL ; Cook -NJ ;  
D'Souza -I. Incidence, Prevalence and Possible Risk Factors for Pneumonitis in  
Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate.  
J - Rheumatol. 1994; 21 (1): 51 - 54



- 14.- Caldwell - JR ; Roth - SH. A Double Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Enteric Coated Naproxen to Naproxen in the Management of NSAID Intolerant Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. J - Rheumatol. 1994; 21 (4) : 689 - 694
- 15.- Roth - SH ; Bennett - R ; Caldron - P ; Mitchell - C ; Swenson - C ; Koepp - R. A Longterm Endoscopic Evaluation of Patients with Arthritis Treated with Nabumetone vs Naproxen. J - Rheumatol. 1994; 21 (6): 1118 - 1122
- 16.- Emery - P; Clarke - A; Williams - P; Kill -D ; Cree - F ; Redhead - R ; Poland - M. Nabumetone Compared with Naproxen in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multicenter, Double Blind, Randomized, Parallel Group Trial in Hospital Outpatients J - Rheumatol. 1992; 19 suppl 36: 41 - 46.
- 17.- Rooney - T ; Furst - D ; Furst - D; Koehnke - R ; Burmeister - L. Aspirin is Not Associated with More Toxicity Than Other Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Methotrexate. J - Rheumatol. 1993; 20 (8): 1297 - 1302
- 18.- Kimmey - M. NSAID, Ulcers, and Prostaglandins. J - Rheumatol. 1992; 19 suppl 36: 68 - 72
- 19.- Blower - P. The Unique Pharmacologic Profile of Nabumetone. J - Rheumatol. 1992; 19 suppl 38: 13 - 19
- 20.- Fleischmann - R. Clinical Efficacy and Safety of Nabumetone in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. J - Rheumatol. 1992; 19 suppl 36 : 32 - 39
- 21.- Anaya - JM ; Fabre - D ; Bressolle - F ; Bologna - C ; Alic - R ; Cocciglio - M; y cols. Effect of Etodolac on Methotrexate Pharmacokinetics in Patients with Rheumatoid Arthritis. J - Rheumatol. 1994; 21 (2): 203 - 207
- 22.- Suzuki - A; Ohosone - Y; Obana - M ; Mita - S; Matsouka - Y; Irimajiri - S y cols. Cause of Death in 81 Autopsied Patients with Rheumatoid Arthritis. J - Rheumatol. 1994. 21 (1): 33 - 36
- 23.- Cortés - J; González - ME; Reyes - P. Anticuerpos antinucleares en las enfermedades reumáticas generalizadas. Experiencia en 252 pacientes consecutivos no seleccionados. Rev. Mex. Reumat. 1989 Nov - Dic vol. 4 No. 6: 141 - 145
- 24.- Sánchez JM; Badía J. Laser, radiación "blanda" en la artritis reumatoide. Rev. Mex. Reumat. 1989 Mar - Abril vol. 4 No. 2 : 59 - 63
- 25.- Furst - D. Toxicity of Antirheumatic Medications in Children with Juvenile Arthritis. J - Rheumatol. 1992; 19 suppl 33: 11 - 14
- 26.- Prieur - AM. The Place of Corticosteroid Therapy in Juvenile Chronic Arthritis in 1992. J - Rheumatol. 1993; 20 suppl 37: 32 - 34
- 27.- Wallace - C; Shery - D; Mellins - E; Aiken - R. Predicting Remission in Juvenile Rheumatoid Arthritis with Methotrexate Treatment. J - Rheumatol. 1993; 20 (1): 118-121
- 28.- Willkens - R. The selection of a Nonsteroidal Antiinflammatory Drug. Is There a Difference ? J - Rheumatol. 1992; 19 suppl 36: 9-11

- 29.- Carreño -R; Del Río -B. Artritis Reumatoide Juvenil, Au. Romeo S. Rodríguez. Reumatología Pediátrica. Interamericana Mc Graw Hill, 1994: 87 - 109.
- 30.- Stites - D; Fudenberg - H; Stobo - J; Wells - J. Enfermedades reumáticas. Kenneth -H; Kenneth - E. Inmunología básica y clínica. Manual Moderno. 1985 5a edición. 440-443.
- 31.- Woodbury-D; Fingl-E. Analgésicos , antipiréticos y agentes antiinflamatorios. Goodman-L. Bases farmacológicas de la terapéutica. Interamericana. 1985: 5a. edición. 285 - 287.